

Ref. 1

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-067171
 (43)Date of publication of application : 22.03.1991

(51)Int.Cl.

G01N 33/50
G01N 33/543
G01N 33/72

(21)Application number : 02-117004

(71)Applicant : BIOTRACK INC

(22)Date of filing : 08.05.1990

(72)Inventor : JIMMY D ALLEN

GIBBONS IAN

IAN HARDING

BARI E LEVINSON

MICHAEL M GORIN

(30)Priority

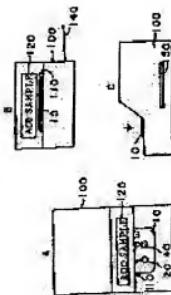
Priority number : 89 348519 Priority date : 08.05.1989 Priority country : US

(54) MULTIPLE ANALYZER

(57)Abstract:

PURPOSE: To make it possible to simultaneously report all analyzed results within 10 minutes after the analysis is started, by simultaneously conducting all analysis regarding one medical evaluation by using an analyzing carriage having a plurality of capillary tube tracks.

CONSTITUTION: In a monitor 100, an electric controller and a circuit having a detector, verifier and a display 120 coupled to the controller are provided. In an analyzing cartridge 10 inserted into a slot 110 of the monitor 100, for example, two sample applying sites 20, 40 are provided. The site 20 conducts ALT measurement via a capillary tube track, and the site 40 conducts the analysis of antibody for hemoglobin and hepatitis via two capillary tracks. While the cartridge 10 is disposed in the monitor 100, all the analyses are conducted. The results are detected, verified, then provided in the form of electric information, and processed. Then, it is printed on an analysis result card 140. Thus, all the analysis results can be reported as permanent record to a user within about 10min from the start of the analysis.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C) 1998,2000 Japan Patent Office

500692/1994
February 18, 2002

Partial Translation of Reference

Japanese Patent Public Disclosure No. 67171/1991

<page 12, from upper-right column to lower-left column>

In the blood screening system, HBcAg is detected by a latex particle aggregation test. Latex particles of a small size (0.7 micron) coated with the core antigen will aggregate in the presence of HBcAg. This aggregation is detected by a laser optic system which measures a particle size distribution.

In the blood screening cartridge, the blood lysate from the porous disc is divided; one for the hemoglobin assay and one for the HbcAb test. The blood lysate in the HBcAg track flows on a dried film of a reagent, which contains antigen-coated latex. Latex particles are resuspended in the flowing blood lysate. As the latex particles impinge while flowing down in the track, the antibody present on the latex causes aggregation. In the absence of the antibody, the particles remain dispersed. The reaction mixture (blood lysate and latex) is directed to pass through the laser beam. The wavelength of the laser light is almost the same as the size of the latex particles. The light is scattered from the particles and blocked by a large aggregate of the particles.

⑪ 公開特許公報 (A) 平3-67171

⑫ Int.CL.*

G 01 N 33/50
33/543

識別記号

府内整理番号

⑬ 公開 平成3年(1991)3月22日

T 7055-2G
F 7906-2G
P 7906-2G*

審査請求 未請求 請求項の数 10 (全19頁)

⑭ 発明の名称 多分析装置

⑮ 特 願 平2-117004

⑯ 出 願 平2(1990)5月8日

優先権主張 ⑰ 1989年5月8日 @米国(U S)@348519

⑰ 発明者 ジミーデイー、アレン アメリカ合衆国、カリフォルニア 94022, ロス アルトス, ロゼモント アベニュー 1070

⑰ 発明者 イアン ギボンス アメリカ合衆国、カリフォルニア 94028, ポルトーラ バリー, ラ メサ ドライブ 831

⑰ 発明者 イアン ハーディング アメリカ合衆国、カリフォルニア 94403, サン マテオ, パールパンク 147

⑯ 出願人 バイオトラック, イン コーポレイティド アメリカ合衆国、カリフォルニア 94043, マウンテン ビュー, ハフ アベニュー 1058

⑰ 代理人 弁理士 青木 朗 外4名

最終頁に続く

明細書の添付(内容に変更なし)
男 女 細 巻 書

1. 発明の名称

多分析装置

2. 特許請求の範囲

1. 分析カートリッジ及び分析器を有する臨床分析装置であって、

(1) 该分析カートリッジが、液体サンプルの別々の部分を保持するためのサンプル収容手段を少なくとも2個有し、該サンプル収容手段の各々がサンプルが入るための入口手段並びに該サンプルの移動及び保持のための毛細管手段を有し、ここで(a)前記サンプル収容手段の少なくとも1個が分析中に前記サンプルと反応するための試薬手段を含み、ここで(i)該試薬手段の少なくとも1個は該サンプル収容手段の1つのみに存在し、(ii)すべての分析が1つの医学的評価に関連しており、(iii)該分析の各々が結果を得るために150μ以下の中のサンプルを必要とし、そして(iv)該分析のために必要なすべての反応が、前記サンプル収容手段中の前記試薬手段と前記サンプルと

の相互作用の結果としてこのカートリッジ中で起こり、そして(b)このカートリッジは1×6×8cmより大きくない寸法を有するハウジングから形成されており;そして

(2) 前記分析器が、(a)該分析器中に前記分析カートリッジを保持するための手段、(b)該カートリッジが該分析器中に保持されている間に前記分析の結果を検出しそしてその結果を電気的情報の形で提供する検出手段であってその少なくとも2個が異なる原理で作動するもの、(c)該分析器の使用者にデータメッセージを提供するためのメッセージ手段;及び(d)前記検出手手段により提供される電気的情報を処理しそして情報を前記メッセージ手段に中継するための制御手段を有しており、少なくとも1個の検出手手段により提供される情報が使用者に量的結果を提供するためには十分であり、この分析器は15×20×25cmより大きくなく、そしてこの分析器が前記分析の開始の後約10分間以内に該分析の結果を報告する:ことを特徴とする分析装置。

2. 前記分析器がさらに、前記カートリッジが該分析器中に保持されている間に該カートリッジ中の前記分析の各々の少なくとも1つの段階の適切な作動を検証しそして該分析の作動に関する情報を電気的情報の形で前記制御手段に提供するための検証手段を有する、請求項1に記載の装置。

3. 前記分析器がさらに制御シグナル検出手段を有し、そして前記装置がさらに分析カートリッジを使用する分析に先立って前記分析器に挿入し得る制御カートリッジ手段を有し、ここで該制御カートリッジが、分析の間に前記検出手手段により提供される情報の処理において使用するための前記制御手段に情報を提供する前記制御シグナル検出手手段により検出されるシグナルを提供する、請求項1に記載の装置。

4. 前記分析カートリッジが、該分析カートリッジを前記制御カートリッジに同様付ける前記分析器により検出されるシグナルを有する、請求項3に記載の装置。

5. 前記サンプル入口手段が、

(a) 体積1000μまでの測定されていない量の液体サンプルを受理するためのサンプル受理手段及び

(b)(i) 前記サンプルを少なくとも2つの部分に分けるためのサンプル分割手段、又は

(ii) 測定されていない量の第二液体サンプル受理するための第二サンプル受理手段、

を有し、これによって別々のサンプル部分を提供する、請求項1に記載の装置。

6. 前記分析カートリッジ中のすべてのサンプルの移動が毛細管力により駆動されそして制御される、請求項1に記載の装置。

7. 前記検出手手段が、透過分光光度系、反射分光光度系、運動検出系、粒子サイズ検出系、発光検出系、電気化学的検出系、

及び濁度検出系、電位検出系、並びに電流検出系から成る群から選択された第一検出系及び第二検出系を含んで成る、請求項1に記載の装置。

B. 前記メッセージ手段が前記メッセージを提供することができる液晶ディスプレイを有する、請求項1に記載の装置。

9. 前記検証手段が光源、及び前記カートリッジ中の所定の位置での前記サンプルの存在を検出するための前記分析器中に位置する検出器を含んで成る、請求項2に記載の装置。

10. 前記検証手段が前記検出手手段を含んで成る、請求項2に記載の装置。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

この発明は分析装置に関し、特に、单一のサンプルから複数の分析結果を同時に提供する、臨床環境において使用される装置に関する。

(従来の技術及び発明が解決しようとする課題)

患者の管理に関連する分析対象の測定、例えば疾患状態の診断、並びに患者の生息に関連する材料及び療法の監視、例えば志願者から採取される血液提供は、伝統的に、大形の単一分析器及び計

算の穿刺により採取された血液のごとき比較的大量のサンプルを用いる技術及び装置を用いて行われてきた。例えば、血液サンプルを採取するためには米国の病院で最も一般的に用いられている系は、1つの分析器のためのサンプルを集めるように設計された個々の真空試験管を用いる。サンプル体积は典型的には数ml～約10mlである。これらのサンプルが使用される分析器のほとんどは比較的大形であり、一般に数フィートの長さ、高さ及び幅を有する。ほとんどの場合、分析器は單一タイプの分析のために設計されている。幾つかの場合には1つのサンプルに対して数箇の分析が行われるが、装置は複雑であり、そしてしばおそれサイズの機器を必要とする。病院において一般に使用されている機器の例にはBeckman Astra(商標)、Abbot TDX(商標)、及びDuPont ACA(商標)が含まれる。

上記の血液吸引系及び分析装置は、かなりの実験室空間を必要とするのに加えて、訓練された技能者を必要とする。従って、サンプル分析は伝統

的に、分析のために、離れた所にある一又は複数の実験室にサンプルを輸送するか、又は幾人から訓練された技術者により操作される比較的大きな実験室を有する地域の場所（例えば、病院実験室での分析にサンプルをかけることにより行われてきた）。

利用可能な伝統的方法では満足できない間連臨床情報の幾つかの項目を得ることが必要な状況が存在する。これらの状況の幾つかにおいては、すぐに入手可能な結果（例えば、他方で患者又は血液提供者はなお入手可能である）が非常に価値があるが現在入手可能でない。例には血液の提供、日常的健康診断、糖尿病の監視、緊急輸血、及び性的に伝染する疾患の診断が含まれる。従って、離れた場所での分析を必要とする伝統的な技法は定期的健康診断のためには満足できない。

サンプルが得られた場所で使用することができる簡単な多段試験分析系ににより助けられる多くの状況が存在する。1つの例は、血液を提供しようとする者のスクリーニングである。現在、報へそ

グロビン試験が可能性ある提供者から得られる1滴の血液を用いてその場で行われる。他の分析はその後、提供された血液から採取されたサンプルについて行われ、そのため結果は提供者がその場を立ち去った後にのみ得られる。現在、約5~10%の提供された血液は、供血が行われた後に血液のサンプルについて行われた分析の結果として廃棄されなければならない。これらの分析が少量の血液についてすぐにに行うことができれば、血液提供におけるかなりの経済性が得られるであろう。従って、不注意で廃棄されなかった感染した薬められた血液から生ずるかも知れない健康害が除去されるであろう。

ディスポーサブルなカートリッジ及び机上分析装置を用いて小体積のサンプル中の分析対象を測定するための多数の患者側の装置が存在する。米国特許No.4,756,884は、分析対象の存在について、又は血液サンプルの凝固速度のごときサンプルの性質についてサンプルを分析するための毛細管流路を用いる方法及び装置を記載している。单一の

ディスポーサブルカートリッジ中で複数の分析を行うことができる分析カートリッジがこの特許中に記載されている。それにも拘らず、單一のディスポーサブルカートリッジ中で今まで分析されていない分析対象の多数の群（本明細書中で分析対象セットと称する）が存在する。なぜなら、これらの分析対象について使用される分析反応を検出するために現在異なる技法が用いられるからである。従って、小さなポータブルモニターで分析され得る小さなディスポーサブルカートリッジ中で多段分析を行うための改良されたシステムの必要性がなお存在する。

（課題を解決するための手段）

従って、本発明は、好ましくは2滴（約50μl）以下の体積が測定されていない少量のサンプルについて複数の分析を行うことができるディスポーサブル分析カートリッジ及びポータブル分析器を有する分析システムを提供することを目的とする。

本発明のこれらの及び他の目的は、分析カート

リッジ及び分析器を有する臨床分析装置又はシステムであって、

(1) 該分析カートリッジが、液体サンプルの別々の部分を保持するためのサンプル収容手段を少なくとも2個有し、該サンプル収容手段の各々がサンプルが入るための入口手段並びに該サンプルの移動及び保持のための毛細管手段を有し、ここで(a) 前記サンプル収容手段の少なくとも1個が分析中に前記サンプルと反応するための試薬手段を含み、ここで(i) 試薬手段の少なくとも1個は該サンプル収容手段の1つのみに存在し、(ii) すべての分析が1つの医学的評価に関連しており、(iii) 該分析の各々が結果を得るために150μl以下のサンプルを必要とし、そして(iv) 該分析のために必要なすべての反応が、前記サンプル収容手段中の前記試薬手段と前記サンプルとの相互作用の結果としてこのカートリッジ中で起こり、そして(b) このカートリッジは1×6×8cmより大きくなり寸法を有するハウジングから形成されており；そして

(2) 前記分析器が、(a) 该分析器中に前記分析カートリッジを保持するための手段、(b) 该カートリッジが該分析器中に保持されている間に前記分析の結果を検出しそしてその結果を電気的情報の形で提供する検出手段であってその少なくとも2個が異なる原理で作動するもの、(c) 该分析器の使用者にデータメッセージを提供するためのメッセージ手段；及び(d) 前記検出手段により提供される電気的情報を処理しそして該情報を前記メッセージ手段に中継するための制御手段を有しており、少なくとも1個の検出手段により提供される情報が使用者に量的結果を提供するために十分であり、この分析器は $15 \times 20 \times 25\text{cm}$ より大きくなり、そしてこの分析器が前記分析の開始の後約10分以内に該分析の結果を報告する；ことを特徴とする分析装置を提供することにより達成される。

(具体的な説明)

次に、図面に言及しながら、本発明を具体的に

説明する。

本発明の多數測定系は、対象者が居る内に、好みしくは5分間以内に、体積が測定されていない少量の、典型的には2滴以下（約 $50\mu\text{l}$ ）以下のサンプルを用いて、幾つかの（2個以上、通常3個の）客観的な診断測定結果提供することが意図される。この系は訓練されたオペレーターを必要とせず、そして誤った結果を得る可能性は最小である。この系は特に、毛細血管血サンプル、例えば表面毛細血管穿刺により得られた毛細血管血（「フィンガースティック」又は耳たぶから得られた血液）のために有用である。この系の特別な特徴は、異なる検出手法を用いて同時に行われる複数の異なるタイプの測定（単に同じタイプの複数の測定ではない）をもたらすことである。

本発明の開発の前には、医者及び他の健康管理の専門家、例えば血液収集スタッフによりこのような発明が長年にわたり必要とされていたにもかかわらず、商業的にも、又は実験的用途においても使用できなかった。健康管理の専門家は、従来は

時には異なる実験室に存在する異なる装置において行われる異なる方法によって測定されていた一つの対象（患者）に関する一セットの複数の結果をしばしば必要とする。本発明の装置は、单一のディスポーザブルカートリッジ及びポータブル分析器を用いて多數の異なるタイプの試験についての客観的な結果及び迅速なエラーメッセージを使用者に与える单一の系に統合された多數の特徴を提供する。本発明の装置において使用される多くの個々の要素は本発明者らの属する研究室において開発されたが、下記の下記の特定の装置中に組合せられていなかった。本装置のすでに知られているこれらの要素を、当事者が本発明を実施できるように十分に記載する。しかしながら、追加の背景情報及び多くの詳細な事項は、本発明の装置のこれらの個々の観点を最初に記載した特許及び特許出願明細書に記載されており、これらを引用により本明細書に組み入れる。

本発明の装置は一回使用のディスポーザブル分析カートリッジを有し、これは典型的には、種々

のチャンネル及びチャンバーを含む2個以上のプラスチック片（通常、射出成形により作られる）と一緒に溶接することにより作られ、サンプルの動きは典型的には毛細管力によって提供される。このカートリッジは、サンプルを保持することができる少なくとも2個の空隙又は他のチャンバー、通常は、分析において使用される試薬をも含む毛細管「トラック」、すなわち2以上の異なる技法による分析を提供する2以上のサンプル収容容器を含む。毛細管トラックは、存在する場合は、該トラックにサンプルが入るための入口、サンプルの流れと収容を提供する毛細管セクション、及び毛細管流が行われることができるように捕捉された空気が放出されるための排気口を有する。ある場合には複数の毛細管トラックは共通のサンプル入口を用い、他の場合には別々の入口を有する完全に別々のトラックが存在する。

毛細管セクションは一般に、異なる機能、例えばサンプル流、試薬の溶解、結果の分析、適切な作動の検証、又は捕捉された空気泡の脱気を提供す

る幾つかのサブセクションに分割されている。これらのセクションの誤何学構造はそのセクションの目的により異なる。例えば、試薬の溶解は通常、試薬がその上で分散することができそしてサンプルとの接触の際にそこから試薬が迅速に再懸濁し又は溶解する大きな表面を提供する広い毛細管チャンバー内で行われる。サンプル液は通常細い毛細管チャンネルにより制御される。分析サブセクション及び検証サブセクションは、使用される検出系と共働するようにされた幾何学形状、例えば目的する結果に依存して光が分散され、集中され又は影響を受けないままであるように毛細管トラックの壁を通過する光と共に循する平らな表面又は曲った表面を有する。毛細管液装置の追加の記載については米国特許No.4,756,884、並びに1987年2月17日に出願された米国出願No.016,506及び1989年4月20日された米国出願(代理人ドケットNo.B10T-18/27637)を参照のこと。

血液を毛細管トラック内で、又は毛細管トラックにサンプルが入る前に入口において変性して特

定の分析に適合するより良いサンプルを提供することができる。例えば、血液を遮断して血漿を提供し、又は血液を溶解して均一な溶解した液体を提供することができる。毛細管トラック中の赤血球の濃度は米国特許No.4,753,776に記載されている。赤血球を溶解する薬剤を含有する溶解ディスクを遮すことによりサンプルを溶解することができる(後に詳細に検討する)。次に、個々の測定のために溶解物を1又は複数の毛細管トラックに分配することができる。

本発明の測定装置はまた、検出系を用いて2以上のそして通常は3以上の測定を同時に読み取ることができる「モニター」(分析器)を有し、そしてさらに該モニター中の種々の位置に系のなんらかの失敗を検出する検証系(これは複数の検出系又は個々の検出系であることができる)を含む。単一の分析を行うためのモニターは米国特許No.4,756,884、並びに1987年2月17日に出願された米国特許出願No.016,506及び1989年4月20日に出願された米国特許出願(代理人ドケットNo.B10T-

23/27706)に記載されている。さらに、毛細管トラック中の粒子の叢集を検出するモニターにおいて使用することができる検出系については米国特許No.4,829,011を参照のこと。

特に、本発明は、特に血液サンプル中の複数の分析対象の測定のための分析装置を提供し、ここでこの装置は、患者もしくは他の対象又は患者/対象から採取された血液(例えば、取り出された血液のサンプル又はユニット)を管理するために即座の決定を行うことが望ましい状況に適応する2以上の客観的な結果のセットを提供する。ここで、客観的とは使用者の測定又は解釈が必要でないことを意味する。分析対象は2以上の異なる分析技法により分析され、装置は、血液サンプルを受理しそして該サンプルをカートリッジ中に存在する複数の試薬の間で分配する单一のディスポーサブルカートリッジを用いる。このディスポーサブルカートリッジは通常、患者又は他の対象から毛細血管穿刺により集められた全血の1又は2滴に対して機能する。この装置はポータブルモニター

を使用し、このモニターは内部バッテリーによって動力を得ることができ、そして使用者に指示、迅速なメッセージ、エラーメッセージ、及び数分間以内にディスプレイ上に読み取ることができる結果を提供し、この装置は分析時の使用者のインプットが必要ないように事前調整されている。

モニターは測定作動が適切に行われたことを検証するための検出器の系(及び関連する光源又は他のインプット)を含み、この結果不適当な作動が起こればモニターにより表示されるメッセージ(プロンプト)により、必要であれば分析を反復することができる。検証系は結果を得るための検出系とは別であることができ、又は同じ系の部分であることができる。例えば、発色の時間経過を発色の正常な履歴と比較することによる試薬パッド(後でさらに詳細に記載する)からの反射の読み込みを用いるアランニアミノトランシスフェラーゼ分析の正しい作動の検証を行うことができる。正常な発色を示すデーターをコンピューター/メモリーに格納し、そして個々の分析を行う過程の特定の

時点での発色を測定する同じコンピューターによる実際の結果と比較することができる。別々の検証系の例は、十分なサンプルがカートリッジに適用されたか否かを示すものとして、カートリッジ中の特定の位置にサンプルが達したか否かを決定するためにモニター中の特定の位置に存在する検出器及び光源である。分析器中に挿入され（そしてそれ故に使用者が見ることができない）カートリッジ中で分析が正しく行われたか否かを決定するために使用することができる多数の検証系については、1989年4月13日に出願された米国特許出願（代理人ドケットNo.B10T-21/27684）を参照のこと。

单一タイプの1又は複数の分析対象のために使用し得る他のモニター系及び多数のタイプのディスプローラブルカートリッジが米国特許No.4,756,884に記載されている。他の装置及び技法が1987年8月27日に出願された米国特許出願No.090,026;1987年11月5日に出願された米国特許出願No.117,791;1989年8月20日に出願された米国特許出願（代理

人ドケットB10T-21/27684）；及び1986年12月3日に出願された米国特許出願No.937,307に記載されている。

本発明は特に、次の群から選択される分析対象のセットを分解するために有用である。

a) アラニンアミノトランスフェラーゼ、肝炎ウイルスコアに対する抗体；

b) ヘモグロビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、ヒト肝炎ウイルスコア抗原に対する抗体；

c) 全ヘモグロビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、ヒト肝炎ウイルスに対する抗体；

d) アラニンアミノトランスフェラーゼ、肝炎ウイルスBに対する抗体、非-A、非-Bヒト肝炎ウイルスに対する抗体；

e) 上記a)～d) +ヒトサイトメガロウイルスに対する抗体；

f) 上記a)～d) +ヒト免疫不全ウイルスに対する抗体；

g) 上記a)～d) +肝炎Bウイルス表面抗原；

h) ヘモグロビン、コレステロール、グルコース；

i) コレステロール、高密度リポプロテインコレステロール、低密度リポプロテインコレステロール；

j) トリグリセライド、コレステロール；

k) グルコース、%ヘモグロビンA_{1c}；

l) グルコース、ヘモグロビン、ヘモグロビンA_{1c}；

m) グルコース、フラクトサミン、%ヘモグロビンA_{1c}；

n) ヘモグロビン、ヘマトクリット、グルコース；

o) 血液型、ヘモグロビン；

p) クラミジア・トラコマチス (*Chlamydia trachomatis*) 及びナイゼリア・ゴノルホエア (*Neisseria gonorrhoea*) の感染を示す抗原。

これらのセットの分析は特に次の状況において有用である。

a) 供血（分析対象セットa）～g）；

b) 日常的健康診断（分析対象g）～j）；

c) 糖尿病の監視（分析対象k）～n）；

d) 聚急輸血（分析対象セットo）；

e) 性的に伝染する疾患の診断（分析対象セットp）。

これらのセットの分析は例示的なものであり、單一医学評価に関する他の多くのセットの分析が存在することが当業者に認識されるであろう。

本発明の装置による問題の解決及び本発明の装置の利点は特定の問題点に適用される本発明の技法の特徴の例により一層容易に理解されるであろう。従って、本発明を適切な供血のための可能性ある血液提供者のスクリーニングに関するものとして例示しよう。

血液収集機関の主たる概念は、血液ユニットの収集の後約5%が潜在的汚染のために廃棄されなければならないことである。これらのユニットの特定及びその廃棄（法律により、それらは破壊され又は輸血できないなんらかの形に変えられなければならない）は困難でありそして高価である。

その上、感染性のユニットが廃棄されずそして輸血用に使用される限られた危険性がある。

この問題を解決するため、本発明は、血液ユニットの採取の前に使用される「供血前スクリーニング系」として提供することができる。

供血の「延期」について2つの主な理由が存在する。

1) 提供者のヘモグロビンレベルが低過ぎ(貧血)、そしてそれ故に採血が提供者にとって危険である。

2) 提供者が、輸送により伝染され得る不治の感染性疾患に曝露されている。この様な感染には3つの主たるクラス、すなわちAIDS、肝炎B、及び「非A非B」(NANA)肝炎が存在する。既存の満足できる技法は、AIDSへの暴露についてスクリーニングするために用いられ、これは採取されたユニットのわずかな比率(約0.1%)の除去のみをもたらす。法律により、採取されたすべての血液ユニットが肝炎B「表面抗原」についてスクリーニングされなければならないが、しかしながら利

用できる最も良い方法はすべての感染性ユニットを同定することはできない。現在、非A非B肝炎を含む血液を同定するための臨床的に認識された方法は存在しない。しかしながら、「代用物(Surrogate)法」はほとんどのNANA症例を検出し、そしてさらに多くの肝炎B症例を検出する。現在使用されている代用物(Surrogate)試験法は次の通りである。

a) 肝炎Bウイルス「コア-抗原」に対する抗体についての測定。ほとんどすべての肝炎B感染者はその感染に対する防衛のため前記の抗体を生じさせ、そしてこの抗体は感染の活動期の後長年にわたりその血液中に存在する。さらに、肝炎Bに曝露された者は非A非B肝炎の感染の危険が高い。

b) アラニンアミノトランシフェラーゼ(ALT)酵素についての測定。これは肝臓酵素であり、そしてなんらかの原因で肝臓のなんらかの炎症(肝炎)が存在する場合、ALTが血液中に漏出して「正常」より高いレベルで測定され得る。

上記の感染性疾患の1つである、ほとんどの輸血前の状態を悪化するものは非A非B肝炎である。

上記の考慮、並びに経済的コスト並びに法的及び健康管理上の危険対立液の供血前スクリーニングのための試験の種々の考えられる組合せの評価に基いて、ヘモグロビン(HB)、肝炎コア-抗体(HB、Ab)及びALTの組合せが最適の分析対象セットであることが決定された。

本発明の装置の使用場所は血液取扱センターの「看護婦施設」又は採血の現場である。この場所は、供血者の病歴が聴取されそして(現在)指へモグロビン試験が行われている間に看護婦及び供血者が向う小机の上である。実際に2つの試験が行われるであろう。第一は破裂端の溶液中で血液がいかに速く沈降するかの定量的観察である。(これは主観的な解釈を伴う不確で不便な試験である。)この試験が不明瞭な結果を与えた場合、「ヘマトクリット」(血液中の赤血球により占められる体積率)を測定する第二の定量的試験が行われる。

この結果はほとんどすべての対象者についてヘモグロビン濃度と直接比例し、そして同等な情報を与える。物理的状況は、有用な供血前スクリーニング装置は小形でポーナブルであるべきことを指示している。

静脈穿刺により血液を採取するために、特に血液ユニットの吸引のために第二の穿刺が行われる場合に、供血者は気が進まない。(2つの方法が現在実施されている。フィンガースティック、及びガラス毛細管による耳たぶ穿刺である。)これは、採取することができるサンプルの量及び歎に深刻な制限を与える。

この装置を操作するための時間に対する制限が存在する。看護婦の時間は非常に貴重であり、そして血液を収集することができる速度は採血前の活動において必要とされる時間により制限される。3分間の上限があり、供血者の病歴及び他の必要な情報を聴取するために必要な時間に基づいて確立された。

採血前スクリーニングの試験結果は従来技術と

少なくとも同じように有効で、正確でそして高精度であるべきである。これは、測定されたHB及びALT濃度が約5%以内で正確であり、そしてHB、Abの存在又は不存在が再現性よく、且つ従来法と同じ感度をもって決定されなければならないことを意味する。

本発明の概念は、使用者に親しみやすい方法で数分間以内に実験室品質の客観的結果もたらす小さな1回使用の（ディスポーザブル）カートリッジ及び小さなバッテリーを動力源とする分析器（モニター）から成るフェイルーセイフ系のものである。

供血スクリーニングのために使用される特定の概念は、正確さ、特異性及び精度についての臨床試験室の結果を伴って、3種類の試験（HB、HB、Ab、ALT）を少なくとも行う單一カートリッジを用いる。結果は、可能性あるオペレーターの誤り及び装置の不調を探す幾つかのサブーシステムによりフェイルーセイフである。すなわち、与えられる結果は正しいか、あるいはなんらかの装置の不調又は

オペレーターの誤りが生じた場合には結果は与えられず、そしていかなる問題が生じたかが表示される。使用者のプロンプト、結果及びエラーメッセージが平らな容易に読み取れる形で小さなスクリーン上に表示されるので、この装置は使用者にとって親しみやすい。この装置は、人及び機械が読み取れる形で供血者情報シート上に印刷された「ハードコピー」を提供する。この装置は、3種類の試験のサンプルとして2滴（量は測定されていない）の血液を必要とする。本発明者らが見出したところによれば、一回のフィンガースティック又は耳のブリックがこの目的のために十分な血液を提供する。この装置は、充電可能な内蔵のバッテリーの1回の充電の後に多数（約10回以上）の試験のために十分な測定を行わなければならぬ。

採血前スクリーニングの概念により貢献される拘束が幾つかの大きな技術的挑戦を生み出した。第一に、完了するのに長時間が必要とするHB、Ab及びALTについての既知の反応の多くの除去

することを可能にした。第二に、用いられる血液の滴数及びその結果としてのサンプル体積の限界（2滴<約50μl）が、一滴の血液により少なくとも2種類の試験が行われるようにした。第三に、その多くが小空間に便利に貯蔵することができる小カートリッジの必要性が「大きな」カートリッジの使用を排除した。第四に、他の幾つかの化学反応（例えば、ALTのためのNAD-リンク測定がプラスチックカートリッジ中で排除された。なぜなら、測定のために使用されるUV光は利用可能なプラスチックによりあまり透過されず、そしてUV光を提供するための動力の要求が過度であるかも知れないからである。

達成される解決方法は既存の技術の新規で且つ根本的な変更の開発を要求した。競となる戦略的決定要素は所望の時間内でのALTの測定を可能にする唯一の化学反応が見出されたことである。すべての利用可能なALT化学反応は適切な血漿サンプルを得るために血液の濾過を必要とする。これら2つの考慮がALT測定のみのため

に1滴の血液の使用を示唆した。なぜなら、適当な濾過方法は、測定のために必要な最少体積の血漿を得るために少なくとも1滴を必要とするからである。少ない血液を使用しそして適当な血漿滤液を提供する分離法が存在するが、これらの方法は、単一のディスポーザブル装置で3種類の測定を行うに適当なプラスチックカートリッジ中で行うのは簡単ではない。更なる考慮は、選択された濾過方法が、血漿滤液がALT測定のために適当であるか否かを見るために血漿滤液をチェックすることを可能にすることである。2つの一般的な状態（溶血及び脂昉血症）が誤った結果の原因となり得る。正しい結果が得られることを保証するためには溶血及び脂昉血症についてチェックするのが望ましい。HB測定及びHB、Ab測定は1滴の血液を用いて行われる。HB測定は、HBの有効な光学測定が行われるためにサンプルを透明にするために赤血球の溶解を必要とする。「従来の」迅速HB、Ab化学反応、すなわち抗原コートラテックス粒子の凝集は血漿又は血清サンプルのた

めに本発明者らの研究室において開発された。このHB、Ab試験を血液サンプルに適合させるために全血又は溶解した血液を用いる研究は手ごわい目標であると見られていた。なぜなら、(a) 無傷の赤血球の存在はより小さいラテックス粒子の凝集可能な凝集をマスクするであろうし、そして(b) 形を有する要素(赤血球)を有しない未稀釈の溶解した血液はラテックス凝集反応を基らせ、ラテックス凝集反応のために不適合であると一般に考えられている非常に高い蛋白質濃度及び塩濃度を含有するため、ラテックス凝集反応をその中で行うためには非常に問題の多い媒体だからである。さらに、凝集反応がその中に起る媒体を支配するであろう溶解した血液の蛋白質濃度はサンプルにより異なる。それにも拘らず、本発明者らは、HB測定及びTB、Ab測定の両方のために溶解した血液を使用することを判断とて決定した。

次の大きな決定は溶解剤の選択であった。赤血球を選択するためには幾つかの方法が存在する。選択は次の考慮により大きく限定される。(1)

溶解は完全で且つ迅速でなければならない；(2) 溶解剤はラテックス凝集反応を有意に阻害してはならない；(3) 溶解は、光を散乱しそしてラテックス粒子又はその凝集体を混在させる赤血球断片を残してはならない。本発明者らが見出した唯一の生き残るクラスは洗剤であった。これらの材料はラテックス凝集反応に対して阻害効果を有することが知られている。このことは試薬として入手可能な抗原-ラテックスを用いるBB、Ab測定についても真であった。従って、本発明者らは2つの部分的に対応する性質(ラテックス凝集反応を阻害することなく赤血球を溶解する能力)を有する洗剤をスクリーニングしなければならなかった。本発明者らは、適当な洗剤の組合せを見出した。従来の賢明さによれば、ラテックス凝集測定法においてサンプルとして洗剤で溶解した血液を使用することは根本的な逸脱である。

最後に、適用される化学的の範囲は、3種類の測定のために全く異なる3種類の測定技法を必要とした。すなわち、HBのための透過程光学、ALTの

ための反射光法、及びHB、Abの存在下でのラテックス粒子の凝集のためのリーザー光波動(light fluctuation)分析である。单一のコンパクトな装置へのこれらの技術の導入は困難である。

上に検討した設計的拘束が採血前スクリーニングの問題を解決するための特定の装置の開発を導いた。この装置、並びにその2つの主なる要素、すなわち分析カートリッジ及びモニターを、このタイプの分析について具体的に記載する。

装置

2個のサンプル適用部位及びロット-特異的バーコードを有する一回使用のディスポーザブルカートリッジ(およびオボースポーツの大きさ)；カートリッジ挿入スロット、ディスプレイスクリーン、プリンター、バーコードリーダー及びデーターポートを有するバッテリー駆動のモニター；補正カード(カートリッジの特定のロットについての補正情報をバーコードによりモニターに提供する)；電気試験カートリッジ；バッテリーのための充電系；持ち運びケース。この装置は2滴の血液から

3分間以内に3種類の結果を与える。

カートリッジ

内部チャンネル及びコンバートメントを有する射出成形プラスチックから作られており、幾つかは分析対象の測定のためのものでありそして幾つかはカートリッジ機能の検証のためのものであり；乾燥した試薬及び他の機能的要素(多孔性ディスク、血糖分離ユニット、試薬を含浸させた紙)を有し；上面に「焼き付けた」ロット-特定情報(この情報は、試薬ロット番号及び使用期限についてモニターに指令し、その結果、モニターが調整されたい場合又はカートリッジの使用期間が経過している場合には使用者に情報が与えられ、そして適切な措置がとられるまで試験結果が与えられない)を有し；サンプルをどこに適用しそしてカートリッジをモニター中にいかにして挿入するかについての焼き付けられた見ることができる印を有する。カートリッジは乾燥剤バックと共に1個ずつ小袋に詰められる。小袋は補正カードと共に、多数のカートリッジ(例えば25個)を収容

する欄に入れられる。補正カードは、モニターをカートリッジの特定のロットについて臨床値に補正するために使用されるモニターにより読み取られ得る（下記参照のこと）情報を含む。

モニター

充電可能なバッテリーを含む電気装置、電学系（いずれも測定値を読み取るために並びにカートリッジの機能及び使用者によりとられる措置をチェックするため；3つの光学系（透光、反射、及びレーザー光散乱）が使用される）、ヒーター、バーコードリーダー（2）、プリンター、ディスプレイスクリーン、主ケーブルアラグ（バッテリーの充電のため）、インプットのためのデーターポート、及びデジタル化された情報の出口。モニターはコンピューターハードウェア並びに種々の検出器及び装置中に存在する接続により与えられる電気的データーの操作及びアウトプットを制御するソフトウエアを含む。

モニターはカートリッジの挿入及び除去によりそれぞれターンオン及びターンオフされる。モニ

ターはまた、カートリッジの挿入後一定時間内にサンプルが適用されない場合又はカートリッジがプレセット時間内に除去されない場合にターンオフされる。使用者が接近できる制御は存在しない。モニターは、カートリッジの各ボックスに含まれる補正カードの挿入及び読み取りにより補正される。モニターは、試験カートリッジの幾つかの（2より多くの）ロットの補正情報を「記憶している」ため、使用者の異なる措置を必要としないすべてのカートリッジロットを認識しそしてそれを用いて測定を行うことができる。測定結果は、使用者がモニターから使用したカートリッジを除去した後液晶スクリーン上に表示される。結果はまた、人及び機械の両者が読み取ることができる形で「ドナー形」の上に印刷される。一セットの結果（通常10個以上）がメモリー中に保持され、そしてポートを通して外部データーベースに取り出され得る。使用者の指示、プロンプト及びエラーメッセージがスクリーン上に明瞭な英語（又は他の言語）で表示され、そして措置が必要な場

合には使用者に合図するために音が使用される（同時に表示される対応するメッセージと共に）。
補助的整理

(1) 電気試験カートリッジ(ETC)は、モニターにより本当のカートリッジとして認識されそして使用者がカートリッジを使用しないでモニターの機能を試験することを可能にする装置である。ETCはまたどの言語を使用するか、及び結果をいかに表示するかについてモニターを指示することができる。(2) 対照は本当のサンプルを模倣しそして既知の分析対象レベルを有する参照物質であり、これらは全体系を試験するために用いられる。(3) 補正カードは、装置により検出可能なシグナル、通常はバーコードを恒持するカードである。モニターによりまだ見られていないロットからのカートリッジが使用される場合、モニターは使用者にこのカードを対応するスロットに挿入する様に求める。バーコード又は他のシグナルは、特定のロットのカートリッジについて該装置を補正するのに十分な情報を装置に提供する（す

なわち、このものは制御ユニットに情報を提供し、この結果、検出系の読みが分子カートリッジ中に存在する試験のロットごとの差異について調整することを可能にする）。

プロスロンビン時間測定についての單一分析系において使用されるETC（毛細管流れカートリッジ及びポータブルモニターを用いる）については米国特許No.4,756,884を参照のこと。制御については米国特許No.4,731,330を参照のこと。補正カードについては、1989年4月25日に出願された米国特許出願（代理人ドケットNo.B10T-26/27771）を参照のこと。

方法

使用者はモニター及び小袋に入れたカートリッジを用いて開始する。小袋を開いた後、カートリッジをモニターに挿入する。この挿入がモニターをターンオンする。モニターがカートリッジを所望の温度にそして自己診断チェックが完了するまで「待期」のメッセージ（又は類似のメッセージ）が表示される。次に、モニターが「血液滴の

通用」のメッセージを表示し、そして使用者はフィンガースティック又は耳スティックにより可能性ある供血者から血液を得る。血液滴をカートリッジ上のつの通用部位に適用する。測定が自動的に行われ、そして完了した時モニターは「カートリッジ除去」を表示する。カートリッジの除去の後、結果が多数の（例えば20）のsecについて表示され、そして次に「ドナーフォーム挿入」のメッセージが現われる。使用者はドナーをプリンター中のスロットに挿入し、そしてこれがフォームを引き込み、そして結果を印刷する。最後に、使用者はフォームを取り出す様に指示され、そして装置は次の試験のために待機する。

3つの分析トラックにおいて行われる試験の分析対象及び化学反応を次に記載する。

ヘモグロビン

血中の主たる蛋白質はヘモグロビンである。その機能はガス（酸素及び二酸化炭素）を全体に運搬することである。ヘモグロビンは着色物質であり、その中で発色團はヘムと称され、第一鉄イ

オン(Fe^{3+})とプロトボルフィリンとの複合体である。血中の実質的にすべてのヘモグロビンが赤血球中に存在する。赤血球は典型的には血液の40容積%を占める。血液中のヘモグロビン濃度は約5~20g/ dL 未満のレベルは、供血が供血者の健康に影響を与えることを示している。現在用いられている測定法（例えば「HemoCue」（商標））は一般に、（1）赤血球を「溶解」（破壊）してヘモグロビンを放出させそして均一に溶解し、そして（2）ヘモグロビンをmet-ヘモグロビン（第三鉄-ヘム）に酸化することを含む。通常、アジドのごときイオンの過剰量を添加してmet-ヘモグロビンとの定義された複合体を形成せしめる。正味の結果は血液の透明な褐色溶液への変化であり、この溶液中ではすべてのヘモグロビンがその最初の酸化状態及び複合体状態には無関係に定義された化学的状態（既知のスペクトル特性を有する）にある。次に、ヘモグロビン濃度を光学的方法、例えば透過により測定する。

血液クリーニング系は上記の方法によりヘモグロビンを測定する。血液は、赤血球溶解剤（2種類の非一イオン成分：（1）アルキルポリ（エチレンジリコールエーテル）、特に「Thesit」、並びに（2）アルキルグリコシド、亜硫酸ナトリウム（酸化剤）、及びナトリウムアジド（複合形形成剤）を含んで成る乾燥多孔性ディスクに適用される。ディスクは典型的には、赤血球が通過によって除去されないように選択された孔サイズ（すなわち、赤血球が自由にディスクの内部に入ることを許容するに十分な大きな孔サイズが与えられる）を有する焼結（又は他の多孔性）プラスチックである。ディスク内で試薬が溶解し、そして血液と混合し、赤血球を溶解し、そしてヘモグロビンをアジド：met-ヘモグロビンに変換する。混合物がディスクの底部に対する時までに（約10秒間）化学過程が本質的に完了し、そして均一な褐色の溶液が毛細管作用によりヘモグロビントラックに引込まれる。この溶液の組成は、乾燥試験と血液とを試験管内で混合することにより

得られるものとはほとんど同じであり、多孔性ディスク中の混合が迅速で且つ完全であることが示される。ヘモグロビンの測定は、液体の流れが停止した後によく定義された光学道路を有するカートリッジ中の室を通しての透過分光測定により達成される。

洗浄の少數の組合せのみが、同じサンプルに対して行われる凝集反応（HBcAbについて）を妨害することなく十分に溶解することが見出された。適切な性質を有する洗剤又は洗剤群の選択を可能にする試験方法は実施例4に示す。

肝炎Bウイルスコアー抗体

肝炎Bウイルス感染の間に、体は免疫応答を惹起し、その後段階においてウイルスコアーアルブ白質に対する抗体が作られる。肝臓の永久的感染が起ころが、しかし通常は数週間後にウイルスが血液から消失する。しかしながら、コアーアルブ白質に対する抗体は持続し、そして典型的には抗体産生は永久に維持される。これらの抗体は感染の長年の後に検出することができる。従って、HBcAbは肝

炎Bによる感染の良好な指示物として好都合であることが見出された。この抗体は患者ごとに異なる分子の不均一群である。すべてがコア-抗原に特異的かつ強く結合する能力を有し、そしてすべてが二価又は多価である。

HBcAbを測定するための従来の方法（例えば、Abbott Laboratoriesから入手可能な市販の分析系である「Corezyme」）は、抗原がコートされた表面を酵素標識された抗体（試薬）の存在下で血清に曝露する方法である。サンプル中の抗体と酵素標識された抗体とが固相抗原への結合について競争する。すべての未結合物質を表面から洗浄除去した後、サンプル中の抗体レベルを結合した酵素の量と速に関連づけることができ、この結合酵素量は発色酵素-触媒反応により測定することができる。生成した色を、任意の「カットオーフ」レベルを用いて既知の陽性及び陰性サンプルからの発色と比較することにより結果が与えられる。

「Corezyme」法は競争結合アッセイであり、この方法においてはサンプル抗体及び酵素ラベルされ

た抗体（試薬）が抗原でコートされたプラスチックビーズへの結合について競争し、未結合の酵素を洗浄除去した後、結合した酵素が測定される。

HBcAbは血液スクリーニング系においてはラテックス粒子凝集試験により検出される。コア-抗原によりコートされた小さい（0.7ミクロン）のラテックス粒子がHBcAbの存在下で凝集する。この凝集は、粒子サイズ分布を測定するレーザー光散乱法により測定される。

血液スクリーニングカートリッジにおいては、多孔性ディスクから出る血液溶解物が2つの毛細管トラック、一方はヘモグロビン測定用、そして他方はHBcAb試験用に分けられる。HBcAbトラック中の血液溶解物は、抗原がコートされたラテックスを含有する試薬の乾燥フィルム上を渡れる。ラテックス粒子は渡れる血液溶解物中に再懸濁する。ラテックス粒子がトラックを下る間に衝突するので存在する抗体が凝集を惹起する。抗体の非存在下では粒子は分散したままである。反応混合物（血液溶解物及びラテックス）はレーザーピー

ムを通過するように方向付けられる。レーザー光の波長はラテックス粒子とほぼ同じである。光は粒子から散乱されそして粒子の大きな凝集体によりブロックされる。毛細管トラックのレーダーからすぐ反対側にある検出器が透過した光を集め、そして生成したシグナル中の動揺(fluctuation)を分析する。分析が「スロープ」と称する数値を生じさせ、これは時間に対するシグナル導関数の勾配である。スロープは凝集の定量的測定値であり、そして「Corezyme」試験からの抗体濃度の定量的測定値である阻害%と直接関連する。阻害%は、HBcAbを含有するサンプルにより生ずるCorezyme試験における色の減少であり、陰性サンプルにより生ずる阻害されない色（平均）に対する%として表現される。60%までの阻害を陰性又は「ボーダーライン」とみなし、60%より大きい場合を陽性とする。

アラニンアミノトランスフェラーゼ

これは肝臓中に見出される酵素〔EC 2.6.1.2: グルタミン酸-ビルピン酸トランスアミナーゼ

(GPT)としても知られている〕であり、アラニンからα-ケトグルタル酸へのアミノ基の転移によるビルピン酸とグルタミン酸の生成を触媒する。肝炎のごとき肝疾患において、この酵素は異常に量で血液中に漏出する。なお、ALTの上昇には肝硬変のごとき他の原因も存在する。言い換れば、ALTはウイルス性肝炎を非特異的に示すものである。正常な酵素レベルは30ユニット/ミリモル/分(37°C)である。肝炎においては、このレベルが数千ユニット/ミリモルに上昇することがある。

ALTの測定のために幾つかの方法が存在し、これらはすべて「カップリング」酵素測定と称され、この方法においては酵素がその基質と反応し、そして生成物の1つが他の（添加された）酵素により容易に測定される生成物に転換される。例えば、ALTにより生産されたビルピン酸が脱羧としてのビルピン酸オキシダーゼにより酸化されて過酸化水素が生じ、次のこの過酸化水素が、バーオキシダーゼ酵素の補助触媒である発色していな

い「色原体」との酵素反応により発色した色素を生成せしめるために使用される。ALT基質、アラニン及び α -ケトグルタル酸、ビルピン酸オキシダーゼ酵素、パーオキシダーゼ、色原体、並びにALT及びビルピン酸オキシダーゼのために必要なコファクター、のそれぞれ過剰量が試薬として添加される。必要な酵素は血漿中に十分な量すでに存在する。このようにして、発色の速度がサンプル中のALT濃度によってのみ制限される。

血液スクリーニング系においては、血液が赤血球を除去するガラス構築フィルターに適用される。この通過は、赤血球が色反応を妨害し、そしてALTの実質的な濃度は血漿中のそれであるので必要である。このフィルターは、測定に必要な試薬のほとんどを乾燥した形で含有し、そして血漿中に溶解する。血漿/試薬混合物は毛細管トラック中に引き込まれ、ここでこの混合物は赤血球（これはフィルターの不調を示す）、血球溶解及び脂肪血症（ALTの測定を妨害する）について

光学的に検査される。この場合の血球溶解は乱用者からのサンプルであることを示すであろう。脂肪血症は血中脂質の過剰レベルの存在であり、粒子状の脂質は光を散乱し、そして光学測定を妨害する可能性がある。次に、混合物は、残りの測定試薬（ α -ケトグルタル酸及び色原体）を含有する紙の小さい円形ディスクに移動する。これらの試薬は溶解し、そして測定反応が開始される。紙に色が生じ、そして発色の速度がALT濃度に比例する。発色は反射光学法により測定される。

系の応答は時間に対するシグナルの変化として表現される。応答とALT濃度との間にはほとんど比例関係が存在する。この系は、量-応答データに数学的関係を適合させることにより説明された換算曲線との比較によりALT濃度を計算する。

ここで、本発明を図面に省及しながら説明する。図中、類似の又は機能的に同様の要素には同一の番号を用いる。

第1図は、上に詳細に記載した本発明の採血スクリーニングの態様において使用することができ

るカートリッジの平面図である。ハウジング10は非対称であり、そしてこのハウジングを1つの方向でのみモニターに挿入することができるよう表示溝12及び14を備えている。2個のサンプル通用部位（20及び40）がこの図の底部近くに見られる。示されるこの態様において、サンプル通用部位20はALT測定が行われる毛細管トラックの始点に存在し、そしてサンプル通用部位40はヘモグロビン及び肝炎に対する抗体が分析される2個の毛細管トラックの始点である。通用部位20はフィルター21を含み、これは全血サンプルから赤血球を分離しそして血漿が毛細管22を通ってフィルターの底部から出るようにすることができる。血漿は毛細管トラック22にそって毛細管トラックのセクション24に達するまで流れ、このセクションは毛細管の残りの部分より広くそして先路として複数の透明な領域（点線の内により示す）を有する。この先路は、赤血球が血漿から離去されていること及び溶血が起っていないことを検証するために使用される。血漿は毛細管トラック26

にそっては試薬パッド28に流れ続け、このパッドはALT分析において使用される試薬を含有している。試薬パッドの毛細管26とは逆の側の排気口30ではガスの放出をもたらし、そしてサンプル通用部位20と試薬パッド28との間に毛細管流が起こることを可能にする。

サンプル通用部位40は、前記のように、赤血球を溶解する洗剤及び種々のヘモグロビン試薬を含有する試薬パッド41を含んでいる。単一の毛細管トラック42が試薬パッドの底から溶解した血漿を引き取る。次に、血液は毛細管トラック44及び46により2個のトラックに分けられる。トラック46は、排気口50で終る試薬を含まない比較的大きなチャンバー48に連する。チャンバー48は64及び66に点線の内で示される少なくとも2個の透明領域を有し、これらを通してそれぞれサンプルの溶解の検証及びヘモグロビンの検出を行うことができる。

毛細管トラック44はチャンバー52に連する。このチャンバーは広く薄いチャンバーであって、の中には肝炎抗体測定において使用されるラテッ

クス粒子が分散している。チャンバー52の始点にある点線の円60により示される透明な領域が赤血球の溶解の検証をもたらす。溶解した全血がチャンバー52を通過した後、これは毛細管54に入り、この毛細管はサンプルを点線の円62により示される検出領域を越えて輸送し、この検出領域において有効粒子サイズの変化を検出することにより収集が測定される。検出には検出点を通過する粒子の動きが必要であるので、検出部位62を超えるサンプルの連続的毛細管流を可能にするために、排気口58で終る比較的大きな毛細管チャンバー56が設けられている。

第2図は、第1図に示される態様の一連の断面図である。第2図Aは第1図の線A-Aにそって取った断面図である。2つのプラスチック部品2及び4からのハウジング10の構成を第2Aに見ることができる。主部品2はその下面に、カートリッジの種々のチャンバー及びチャンネルを形成するため用いられる底み、並びに種々の毛細管トラックへの通路を提供する孔及び排気口を提供す

る孔を含む。底被覆プレート4は本質的に平らである。第2A図に示す断面において、入口20及び40はフィルター21及び試薬パッド41と同様に見ることができる。第1図の線B-Bにそって見た第2図Bは、ハウジング10を毛細管トラック22、44及び46並びに毛細管チャンバー58の位置において横切る。第1図の線C-Cにそって見た第2図Cは、ハウジング10を検証チャンバー24、試薬チャンバー52、測定チャンバー48、及び流れチャンバー56の位置で横切る。第1図の線D-Dにそって見た第2図Dは、ハウジング10を試薬パッド28、試薬チャンバー52及び毛細管流れチャンバー56の位置で横切る。

第3図は、第1図及び第2図に示される分析カートリッジ並びにモニター100を有する全装置の図である。第3図Aは、モニター100のスロット110にカートリッジ10が挿入されていることを示す上面図である。サンプルメッセージを示しているディスプレイ手段3Aが見える。第3図Aに示すように、サンプル適用部位20及び40は、カー

トリッジ10がスロット110に完全に挿入された時にカートリッジへのサンプルの入口のために利用できる。種々の検出系及び検証系は見えない。これらすべてがモニターの内にあり、そしてカートリッジ10がスロット110に完全に挿入された時にモニターの内側にある毛細管トラックの部分で動作するからである。

第3図Bは、第3図Aに示すのと同じ態様の正面図を示す。スロット110に挿入されたカートリッジ及びディスプレイ120がこの図中に見られる。結果カード140がこの装置の右側から突出して見える。このカードは使用者により挿入され（ディスプレイによりそうするように指示された後）、そして装置が分析結果をカード上に印刷する結果として分析の永久的記録を提供する。第3図Cにおいて、同じモニター100及びカートリッジ10の側面が見られる。矢印で示されるように、カートリッジがモニターに挿入されている間にサンプルをカートリッジ10に適用することができる。結果カード140に挿入することができる印刷スロット

がこの図中に見られる。

第4図、検出系及び検証系の幾つかをモニター中に存在するであろう電気制御部及びディスプレイと共に示す模式図である。カートリッジ10が十分にモニター（示されていない）に挿入された時、これはスイッチ240に接触し、これにより電気的メッセージを電気制御器200に与え、そしてカートリッジがモニターに挿入されたことを示す。次に、電気制御器200がディスプレイ250上にメッセージを表示し、サンプルがカートリッジのサンプル適用部位に添加されるべきことが示される。第一検出器210及び第一検証系220が電気的情報を電気制御器220に与える。示される態様において、例えば、第一分析のために十分なサンプルを提供するのに十分なだけカートリッジ10にサンプルが挿入したことを決定するために光路220及び光検出器224を用いることができる。この情報は電気的に電気制御器200に中継される。検証系220によりシグナルが発生しなければ、電気制御器200はディスプレイ250上に表示されるべき

エラーメッセージを生じさせる。十分なサンプルが存在すれば、第一検出器(210)が活性化されその結果光源212により光(矢印で示してある)が放射され、そして検出器214により検出される。生ずる電気シグナルは電気制御器200により解釈され、そして分析の結果がディスプレイ250上に表示される。第二検出系230は異なる技法により第二検出系の動作を示す。検出系1はカートリッジ10を通る光の透過により作動し(透過分光測定法)、他方第二検出系は矢印で示されるように反射分光測定法により作動し、光はカートリッジの光源232と同じ側にある検出器234に反射される。

いずれも電気制御器200に接続されている他の検出系及び検証系が前記のように設けられるかも知れない。

次に、本発明を実施例により具体的に説明するが、これにより本発明の範囲を限定するものではない。

実施例1

この実施例においては、図面に示すカートリッ

ジ及びモニター並びに前に詳細に記載した試薬を用いて本発明の装置によりヘモグロビンを測定した。カートリッジは $5.3 \times 4.5 \times 0.3$ cmのサイズを有し、そして図中に示されるものとおよそ同じ相互寸法を有する種々のチャンネル、チャンバー、反応パッド及びフィルターを有する。第1図に示すように、同じカートリッジはまたALT及びAB。Abのための試薬トラックを有する。ヘモグロビン溶解パッド(第1図のパッド41)は、10%のThesit、2%のオクチルグルコシド、1.5%の亜硝酸ナトリウム、50%水/50%イソプロピルアルコール中0.25%のナトリウムアジドを含有する溶液12μlを含む。この溶液は、溶解パッドを使用する前に蒸発乾燥させた。モニター中の検出系は可視/赤外線源を用い、そしてメタヘモグロビンによる吸光を測定した。この結果を、市販のHemocue(商標)分析(Lee Biagnostics AB, スエーデン)を用いて得た同じサンプルの分析結果と比較した。

第1表
ヘモグロビンの測定結果の比較

| 患者番号 | ヘモグロビン (g/dL) (参考値) | ヘモグロビン (g/dL) (実験) |
|------|---------------------------|--------------------------|
| 1 | 5.8 | 5.1 |
| 2 | 7.0 | 6.9 |
| 3 | 9.5 | 8.9 |
| 4 | 10.4 | 10.2 |
| 5 | 11.7 | 11.3 |
| 6 | 13.5 | 13.1 |
| 7 | 15.5 | 15.3 |
| 8 | 16.6 | 16.4 |
| 9 | 17.5 | 17.9 |
| 10 | 18.0 | 18.5 |

* 参照法はHemocue(商標)法

サンプルはEDTA二ナトリウムにより凝固防止された静脈全血。

実施例2

実施例1と同じカートリッジ及び分析器を用い

て、アラニンアミノトランスフェラーゼの分析について結果を得、そしてRefletron系(ペーリングガーマンハイム)を用いて得た結果と比較した。次の試薬を使用した。すなわち、(1) フィルター(第1図中フィルター21)中、0.875重量%のビルビン酸オキシダーゼ、0.208%の西洋ワサビペーオキシダーゼ、0.521%のアスコルビン酸オキシダーゼ、4.812%のアラニン、3.4385%の一塩基性リン酸カリウム、3.376%のショウクロース、0.1%のTween 80、0.038%のチミンピロフタスフェート、0.011%の塩化マグネシウム、0.003%のFAD、0.022%のビリゾキサールリソ酸及び0.290%のNaClを含有する0.028Mリン酸緩衝液/0.0058M イミダゾールの溶液5μl；(2) 反射パッド中、0.026%の色原体、0.1%のTween 80及び0.1%のα-ケトグルタル酸の水溶液1μl。両溶液を使用する前に蒸発乾燥させた。比較の結果を次の表に示す。

第2表
アラニンアミノトランスフェラーゼの測定結果の比較

| 参 照 | 本発明 |
|---------|---------|
| 4 0.8 | 4 6.5 |
| 8 5.7 | 8 3.5 |
| 5 8.7 | 6 5.0 |
| 7 3.0 | 7 9.9 |
| 2 1.0 | 2 4 9.4 |
| 9 5.1 | 9 3.8 |
| 4 7.8 | 4 8.3 |
| 6 2.4 | 6 7.0 |
| 1 6 3.0 | 1 7 6.8 |
| 1 1.9 | 1 1.2 |

差の範囲 -- 6.7 ~ +1.16

相間 -0.99 (N=10)

実施例3。

実施例1のものと同じカートリッジ及び分析器を用いて、肝炎コアーアイドに対する抗体 (HBs Ab)

の分析について結果を得、そして Abbott Diagnostics の Corezyme 系を用いて得た結果と比較した。試薬は、HBs でコートされたラテックス凝集粒子の水性懸濁液を試薬チャンバーの表面上で乾燥させたものであった。1重量%のポリスチレンビーズ (0.77μmの直径)、0.01%の HBs 、0.1%のウシ血清アルブミン、0.7%のグリシン、0.93%の NaCl 、及び 0.02%のナトリウムアジドを含有する水性溶液／懸濁液 2 μL を用いた。比較の結果を次の表に示す。

第3表
肝炎コアーアイドの比較

| サンプル (クエニッシュ法止された供血者からの重複サンプル) | 参考分析 (発色の用意%) | 実験 (%) |
|--------------------------------|---------------|--------|
| 1 N | 3 3 | 0.17 N |
| 2 N | 3 | 0.18 N |
| 3 P | 6 7 | 0.22 P |
| 4 P | 7 1 | 0.21 P |
| 5 P | 8 2 | 0.33 P |
| 6 P | 8 7 | 0.41 P |

(Corezyme により定義されたもの) (血液スクリーニング法により定義されたもの)

N = 隆性 P = 阴性

(1) 最大発色は、この抗体について陰性であることが知られているサンプルによる発色の平均値として定義される；Corezyme = 参照。

(2) 実験 = 血液スクリーニングシステムにおける凝集速度 (2 ~ 3 個の値の平均) ; 0.20 の値が陽性を示す。

実施例4。

この実験においては、図に示す装置における溶剤として凝集する能力について種々の洗剤を試験した。挑戦したポリエチレン試薬パッドを洗浄溶液で絞り、そして赤血球片をまったく含んでいない完全に溶解した血液をもたらすパッドの能力を分析した。このサンプルはまた、凝集反応において使用されるサンプルを提供するために前記の供血カートリッジにおいても使用されるので、凝集反応の阻害をも測定した。凝集の阻害の評価は主観的に行い、凝集が全く又はほとんど阻害されたい場合を 0 とし、そして最大量の阻害 (通常の凝集条件下で本質的に凝集しない) を 1 とする。第4表に示すように、單一の洗剤はいずれも、凝集を阻害することなく赤血球の完全な溶解をもたらさなかった。従って、上記の採取スクリーニングカートリッジは、最小の凝集を示すセシット (sesuit) と赤血球断片を形成することなく赤血球を完全に溶解するオクタグルコシドの組合せを用いた。

洗剤の他の組合せを、同様にして赤血球溶解及び凝集の阻害の両方を測定し、そして目的とする完全な溶解と最小の阻害を提供する洗剤の組合せを選択することにより決定することができる。

第4表

| 洗剤又は溶解剤 | 不完全な 赤血球溶解 | 赤血球 断片 | 凝集の 阻害 |
|-----------------------------------|---------------|-----------|-----------|
| Dodecyl (エチレンジリ) ヨールエーテル (Thesit) | + | - | 0 |
| オクチルグルコシド | + | + | 1 |
| CHAPS | + | + | 2 |
| zwittergent 3-08 | - | + | 5 |
| zwittergent 3-10 | + | + | 5 |
| zwittergent 3-12 | + | + | 4 |
| zwittergent 3-14 | + | + | 4 |
| zwittergent 3-16 | + | + | 5 |
| デオキシコール酸ナトリウム | + | + | 3 |
| ヘプチル-チオグリコシド | + | + | 2 |
| ヘアチルグルコシド | + | + | 3 |
| Triton X-100 | + | - | 1 |
| Lubrol | + | + | 1 |

| 洗剤又は溶解剤 | 不完全な 赤血球溶解 | 赤血球 断片 | 凝集の 阻害 |
|----------------------------|---------------|-----------|-----------|
| オクタノイルメチルグルカミド | + | + | 3 |
| オクチル-チオグルコシド | + | + | 3 |
| セチルビリミジウムクロロイド | - | + | n d |
| セチルトリメチルアンモニウム クロロイド | - | + | n d |
| オクチルサルフェート | - | + | n d |
| コール酸ナトリウム | - | + | n d |
| イソトリデシルプロピル (エチレンジリコール) | + | + | 1 |
| Triton X-114 | + | + | 2 |
| ドデシル-B-D-マルトシド | + | + | 3 |
| メリチン (sellitiae) | + | - | n d |

+ = 完全な溶解又は赤血球断片不存在。

- = 不完全な溶解又は赤血球断片の存在。

0 = 最小の凝集

5 = 最大の凝集

4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の実施において有用な分析カートリッジの1つの盤様の平面図である。

第2図は、第1図に示す盤様の線A-A'ないしD-D'における4つの一連の断面図である。

第3図は、第1図の盤様の分析カートリッジ及びモーターを用いる本発明の装置の上面図、正面図及び側面図である。

第4図は、第3図のモーターにおいて使用される、検出系、制御系及びディスプレイ系のプロックダイアグラムである。

特許出願人

バイオトラック、インコーポレイティド

特許出願代理人

弁理士 青木 聰

弁理士 石田 敏

弁理士 福本 稔

弁理士 山口 昭之

弁理士 西山 雅也

図面の序号(内容に変更なし)

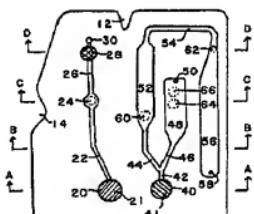
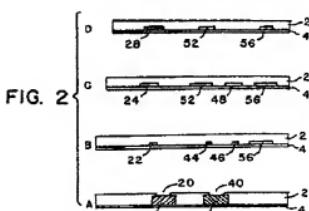


FIG. 1



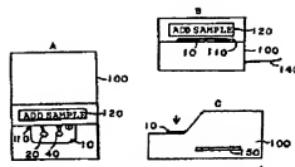


FIG. 3

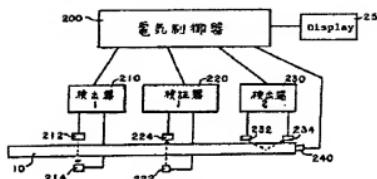


FIG. 4

第1頁の統計

⑤Int. Cl.⁵
G 01 N 33/72

識別記号

序内整理番号
A 7055-2G

- ⑥発明者 バリ イー. レビンソン アメリカ合衆国, カリフォルニア 95035, ミルビタス,
マリリン ドライブ 144
- ⑦発明者 マイケル エム. ゴリン アメリカ合衆国, カリフォルニア 94301, パロ アルト, 1010, フォレスト アベニュー 501

手 纸 補 正 書 (方式)

平成2年8月30日

特許庁長官 植松 敏取

1. 事件の表示

平成2年特許第117004号

2. 発明の名称

多分析装置

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 バイオ トラック、インコーポレイティド

4. 代理人

住所 〒105 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号

新光虎ノ門ビル 電話 504-0721

氏名 弁理士 (6579) 青木 朋 文部省
外4名印

5. 補正命令の日付

平成2年7月31日(発送日)



6. 補正の対象

- (1) 願書の「出願人の代表者」の欄
- (2) 委任状
- (3) 明細書
- (4) 図面

7. 補正の内容

- (1)(2)別紙の通り
- (3)明細書の済書(内容に変更なし)
- (4)図面の済書(内容に変更なし)

8. 添附書類の目録

| | |
|-------------|-----|
| (1) 訂正願書 | 1通 |
| (2) 委任状及び訳文 | 各1通 |
| (3) 済書明細書 | 1通 |
| (4) 済書図面 | 1通 |